

***Mycobacterium tuberculosis* Enfeksiyonu Tanısında QuantiFERON®-TB Gold in Tube Testi ve Tüberkülin Deri Testinin Değerlendirilmesi**

Evaluation of QuantiFERON®-TB Gold in Tube Test and Tuberculin Skin Test in the Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection

Cengiz ÇAVUŞOĞLU¹, Raika DURUSOY², Melike YAŞAR¹, Münevver KAYIN¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

¹ Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey.

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

² Ege University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Izmir, Turkey.

* Bu çalışma, XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (16-20 Kasım 2016, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 03.01.2017 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 16.03.2017

ÖZ

Bu çalışmada, QuantiFERON®-TB Gold in Tube (QFT) testi ve tüberkülin deri testi (TDT)'nin duyarlılığının ve uyumunun karşılaştırılması, belirsiz QFT sonuçlarının olası nedenlerinin belirlenmesi, bölgemizde latent tüberküloz enfeksiyonu prevalansı (LTBE) ile tüberküloz (TB) olgu hızları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 2013-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde QFT testi uygulanan 1455 olgu alınmış ve bu olguların 268'inin eşzamanlı yapılan TDT sonucuna ulaşılmıştır. Bu olgulara ait TDT sonuçları ≥ 10 mm ve ≥ 15 mm'lik iki farklı eşik değer kriter alınarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sayı, yüzde ortalama ve standart sapmalarla sunulmuştur. Olguların cinsiyet, yaş, klinik özelliklerine göre QFT sonuçlarına dağılımı ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Cinsiyete göre QFT pozitiflik oranları, yaş gruplarına tabakalandırılarak ayrıca her yaş grubu içinde ki-kare testiyle karşılaştırılmıştır. QFT pozitifliği ve belirsiz QFT sonuçları ile ilişkili faktörleri analiz etmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi, QFT ve TDT arasındaki uyumu yaş gruplarına göre test etmek için Cohen'in kappa testi kullanılmıştır. Çalışmada 1455 olgunun 396 (%27.2)'sında QFT pozitif olarak saptanırken 120 (%8.2) olguda belirsiz sonuç alınmıştır. Belirsiz sonuçlar çıkarıldıktan sonra pozitiflik oranı %29.7 olarak bulunmuştur. En yüksek belirsiz QFT sonuçları %17.6 ile 0-4, %12.1 ile ≥ 65 yaş grubunda ve en düşük belirsiz QFT sonuçları %4 ile 55-64 yaş grubunda saptanmıştır. Belirsiz QFT oranlarının hücrel bağışıklık yanıtı etkileyen hastalığı olmayan grupla karşılaştırıldığında hematolojik maligniteli ve immünyetmez-

İletişim (Correspondence): Dr. Melike Yaşar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 232 390 3303, **E-posta (E-mail):** yasar.melike@hotmail.com

İkili hastalarda iki kat, immünsüpresif tedavi alan hastalarda 2.44 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Çalışmada 268 olgunun TDT sonucuna ulaşılmış, bu olgularda pozitiflik oranları QFT için %30.6, TDT ≥ 10 mm için %38.1, TDT ≥ 15 mm için %25.7 olarak saptanmıştır. Belirsiz sonuçlar çıkarıldıktan sonra QFT ile TDT ≥ 10 mm arasındaki uyum pozitif olgularda %71.3, negatif olgularda %75.5 olarak bulunmuştur. QFT ile TDT ≥ 10 mm arasındaki en yüksek uyumun 35-64 yaş grubunda, en düşük uyumun 65 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır. Kültür pozitif 43 hastanın 32'sinde QFT testi pozitif olarak saptanırken, altı hastada negatif, beş hastada belirsiz sonuç alınmıştır. Belirsiz sonuçlar değerlendirme dışı bırakıldığında kültür pozitif aktif TB hastalarında testin duyarlılığı %84.2 (32/38) olarak bulunmuştur. Kültür pozitif 17 hastada TDT sonucuna ulaşılmıştır. QFT testi ve TDT'nin birlikte yapıldığı kültür pozitif 17 aktif TB hastasında QFT testinin duyarlılığı %76.5 (13/17), TDT'nin duyarlılığı %70.6 (12/17) olarak saptanmış, her iki test birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık %88.2 (15/17) olarak bulunmuştur. QFT pozitiflik oranlarının genel olarak yaşla doğru orantılı olarak arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, dikkat çekici bir bulgu olarak bu çalışmada QFT pozitifliğinin 15-34 yaş grubunda kadınlarda erkeklerden, 35-64 yaş grubunda ise erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. QFT pozitifliği oranlarının immünkompromize hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır. QFT ve TDT pozitifliği ile yaş gruplarına göre belirlenen TB olgu hızları karşılaştırıldığında, QFT pozitifliği ve TB olgu hızları arasında paralellik olduğu görülmüştür. Sonuç olarak sunulan çalışmada QFT testinin duyarlılığı TDT'den daha yüksek olarak bulunmasına karşın LTBE tanısında altın standart olmadığı saptanmış aktif TB hastalarının LTBE havuzundan kaynaklandığı göz önüne alındığında QFT testinin sonuçlarının aktif TB gelişme riskini daha doğru olarak gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: *İnterferon gama salınım testi; QuantiFERON®-TB Gold in Tube; tüberkülin deri testi; latent tüberküloz enfeksiyonu.*

ABSTRACT

The aims of this study were to evaluate the sensitivity of *QuantiFERON®-TB Gold in Tube* (QFT) test and its agreement with the tuberculin skin test (TST), to investigate possible factors associated with indeterminate QFT test results and to explore the relationship between latent tuberculosis infection (LTBE) prevalence and the rate of tuberculosis (TB) cases in our region. 1455 cases with QFT test performed in Ege University Faculty of Medicine Hospital between 2013 and 2015 were included in the study and simultaneously TST results of 268 of 1455 cases were reached. TST results were evaluated according to both ≥ 10 mm and ≥ 15 mm cut-off values. The QFT results of the cases were compared according to their gender, age groups and clinical characteristics with chi-square test. Stratified analyses were also conducted according to age groups. Multivariate logistic regression was used to analyse factors associated with QFT positivity and indeterminate QFT results. Cohen's kappa was used to test the agreement between QFT and TDT, overall and stratified according to age groups. Among 1455 cases, 396 (27.2%) were QFT positive and 120 (8.2%) had an indeterminate QFT result. When the indeterminate results were excluded, QFT positivity was found as 29.7%. The highest indeterminate results were determined among 0-4 year-old and ≥ 65 year-old groups as 17.6% and 12.1%, respectively and lowest among the 55-64 age group as 4%. The comparison of the cases without any cellular immunity defect and the patients with hematologic malignancies or immune deficiency and patients under immunosuppressive treatment had two and 2.44 times more indeterminate QFT results, respectively. Among 268 cases with TST results reached, QFT positivity was 30.6%; 38.1% for TST ≥ 10 mm and 25.7% for TST ≥ 15 . After the exclusion of indeterminate results, the agreement between QFT and TST ≥ 10 mm was 71.3% for positive cases and 75.5% for negative cases. The highest agreement between QFT and TST ≥ 10 mm was in the age group 35-64 and lowest in the age group ≥ 65 . Among 43 culture-positive cases, 32 had QFT positive, six negative and five indeterminate results. When indeterminate results were excluded, the sensitivity of the test was 84.2% (32/38) among culture-positive active TB cases. TST results were available for 17 of the culture-positive cases, among them QFT sensitivity was 76.5% (13/17), TST sensitivity 70.6% (12/17) and the sensitivity of both tests was 88.2% (15/17). The ratio of QFT positivity has increased

as the age increased. Interestingly, QFT positivity was higher among females than males in the 15-34 age group and higher among males in the 35-64 age group. The rates of QFT positivity were lower among immunocompromised patients. When QFT and TST positivities were compared with the rate of TB cases among age groups, QFT positivity was observed as parallel to the rate of TB cases. In conclusion, although the sensitivity of QFT was higher than TST, it was found that it could not be considered as a gold standard in LTBE diagnosis. As active TB cases originate from the LTBE pool, QFT test results might be considered a better indicator of active TB development risk.

Keywords: Interferon gamma release assay; QuantiFERON®-TB Gold in Tube; tuberculin skin test; latent tuberculosis infection.

GİRİŞ

Dünya nüfusunun 1/3'ünün *Mycobacterium tuberculosis* ile latent olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olan bireylerde yaşam boyu aktif tüberküloz (TB) gelişme riski %5-15'tir ve olguların çoğu enfeksiyondan sonraki ilk 5 yıl içinde ortaya çıkmaktadır^{1,2}. Buna karşın, başta HIV ile enfekte bireyler olmak üzere, son iki yıl içinde enfekte olan bireyler, 5 yaşından küçük çocuklar, hematolojik maligniteliler, solid organ transplantasyonu yapılanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, diyabetli, silikozisli hastalar, TNF- α antagonisti ve sistemik kortikosteroid kullananlar aktif TB gelişimi için göreceli olarak artmış risk altındadır³. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada TB insidansı, prevalansı ve mortalite oranları azalma göstermesine karşın, 2014 yılında 5.4 milyonu erkek, 3.2 milyonu kadın ve 1 milyonu çocuk olmak üzere toplam 9.6 milyon yeni TB olgusu olduğu ve bunların %12'sinin HIV pozitif olduğu tahmin edilmektedir. Yine 2014 yılında, dünyada yaklaşık 1.1 milyonu HIV negatif, 0.4 milyonu HIV pozitif olmak üzere toplam 1.5 milyon kişinin TB nedeniyle yaşamını yitirdiği bildirilmektedir².

LTBE yeni aktif TB hastaları için kaynak oluşturduğundan, yalnız aktif TB'nin tedavi edilmesi hastalığın eliminasyonunda yeterli olmamaktadır. Bu nedenle DSÖ yüksek ve orta gelirli ülkelerde aktif TB gelişimi için risk taşıyan HIV ile enfekte bireylerde, akciğer TB'li olgularla ev içi veya yakın teması olan yetişkin ve çocuklarda, silikozisli hastalarda, TNF- α antagonisti tedavisine başlanacak hastalarda, diyaliz ve transplant hastalarında LTBE'nin tanısını ve profilaktik tedavisini önermektedir². İzoniazid (INH) profilaksisi aktif hastalık gelişme riskini %75-90 azaltmaktadır. HIV pozitif LTBE'li bireylerde ise INH profilaksisi ile TB insidansı %62 azalmaktadır^{4,5}.

LTBE tanısında altın standart bulunmamaktadır. Son yıllara kadar LTBE tanısında kullanılan tek tanı yöntemi tüberkülin deri testi (TDT) idi. Buna karşın, TDT BCG aşısı olanlarda ve tüberküloz dışı mikobakterilerle karşılaşan bireylerde yanlış pozitif, hücreli bağışık yetmezliği olan bireylerde, küçük çocuklarda ve yaşlılarda yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Ayrıca TDT sonucunun değerlendirilebilmesi için sağlık merkezine ikinci bir ziyaret gerekmekte ve endüryasyon çapının değerlendirilmesi subjektif olabilmektedir^{6,7}. Son yıllarda kullanıma giren interferon gama salınım testleri (İGST) bu kısıtlamaları önemli ölçüde ortadan kaldırmıştır. Bu yöntemlerden biri olan *QuantiFERON®-TB Gold*

in Tube [QFT] (Qiagen, Almanya) testinde *M.tuberculosis* genomunun “region of difference-1 (RD1)” bölgesi tarafından kodlanan, BCG suşlarında ve *M.kansasii*, *M.szulgai* ve *M.marinum* dışındaki tüberküloz dışı mikobakterilerde bulunmayan ESAT-6, CFP-10 ve Tb7.7 antijenleriyle uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinden salınan interferon gama ölçülmektedir. Bu nedenle son yıllarda yüksek gelir seviyesine sahip ülkelerde LTBE tanısında İGST yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır^{8,9}.

Sunulan çalışmada, QFT testi ve TDT’nin duyarlılığının ve uyumunun karşılaştırılması, belirsiz QFT sonuçlarının olası nedenlerinin belirlenmesi, bölgemizde yaş gruplarına göre LTBE prevalansı ile TB olgu hızları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular, Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya Mayıs 2013 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında rutin işleyiş sırasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarında QFT testi uygulanan tüm olgular (n= 1455) dahil edildi. QFT testi yapılan hastalara ilişkin demografik ve klinik veriler ile hastaların TDT ve kültür sonuçları Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarında laboratuvar kayıtlarından ve hastane veri tabanında kayıtlı hasta bilgilerinden elde edildi. TDT yapılan 283 hastanın 268 (%94.7)’inin TDT sonucuna ulaşıldı. Lösemi/lenfoma/immün yetmezliği olan, HIV pozitif olan veya immünsüpresif tedavi alan olgular, immüno-kompromize olarak sınıflandırıldı.

QFT Testinin Yapılışı ve Sonuçların Değerlendirilmesi

QFT testi üreticinin önerileri doğrultusunda aşağıda özetlendiği şekilde yapıldı ve değerlendirildi: Kitin içinde bulunan Nil Kontrol, Mitojen Kontrol ve TB Antijen tüplerine hastalardan birer ml venöz kan alındı. Tüpler 37°C’de 16-24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, plazmanın ayrılması için tüpler 3000xg’de 15 dakika santrifüj edildi. Tüplerdeki ayrılmış plazma buzdolabında +4°C’de 0-4 gün saklandı. Çalışmada kullanılan tüm ELISA kuyucuklarına 50 µl taze hazırlanmış çalışma konjugatı eklendi. Ardından uygun kuyucuklara 50 µl plazma örnekleri (Nil, TB Antijen ve Mitojen) eklendi ve oda sıcaklığında iki saat inkübe edildi. Yıkama ve kurutma işleminden sonra kuyucuklara 100 µl enzim substrat çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 50 µl stop çözeltisi eklendi ve ELISA okuyucusunda okutularak her bir kuyucuğun optik dansitesi ölçüldü. Optik dansite değerlerinin analizi “*QuantiFERON-TB* Gold Analysis Software” yazılımı kullanılarak yapıldı. Analiz sonuçları pozitif, negatif veya belirsiz olarak değerlendirildi¹⁰.

TDT Sonuçlarının Değerlendirilmesi

QFT testi yapılan 1455 olgunun 268 (%18.2)’inin eşzamanlı olarak yapılan TDT sonucuna ulaşıldı. Bu olgulara ait TDT sonuçları iki farklı endürasyon çapı kriter alınarak değerlendirildi. Birinci değerlendirme kriterinde endürasyon çapı ≥ 15 mm olan olgular pozitif, < 15 mm olan olgular negatif, ikinci değerlendirme kriterinde ise endürasyon çapı ≥ 10 mm pozitif, < 10 mm olan olgular negatif kabul edilerek değerlendirme yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, sayı, yüzde ortalama ve standart sapmalarla sunuldu. Olguların cinsiyet, yaş, klinik özelliklerine göre QFT sonuçlarına dağılımı ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Cinsiyete göre QFT pozitiflik oranları, yaş gruplarına tabakalandırılarak ayrıca her yaş grubu içinde ki-kare testiyle karşılaştırıldı. QFT pozitifliği ve belirsizliği ile ilişkili etmenlere dair çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon kullanıldı. QFT sonucu belirsiz olanlar, QFT pozitifliği ile ilişkili etmenler analizi dışında bırakıldı. QFT belirsizliği ile ilişkili etmenler analizinde ise sonucu belirsiz olanlar bağımlı değişkenin bir kategorisini oluştururken, sonucu pozitif ve negatif olanlar diğer kategoride birleştirildi. QFT ile TDT'nin uyumu, Cohen'in kappa istatistiği ile değerlendirildi. Kappa hem tüm olgular üzerinden hem de her yaş grubu içinde ayrıca hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmada 793'ü erkek 662'si kadın toplam 1455 farklı olgunun QFT testi sonucu değerlendirilmiştir. Bu olguların 220 (%27.7)'si erkek, 176 (%26.6)'sı kadın olmak üzere toplam 396 (%27.2)'sında QFT pozitif olarak saptanırken, 64 (%8.1)'ü erkek, 56 (%8.5)'sı kadın, toplam 120 (%8.2) olguda belirsiz sonuç alınmıştır. Belirsiz sonuçlar çıkarıldıktan sonra pozitiflik oranları tüm olgularda %29.7 (396/1335), kadınlarda %29.0 (176/606) ve erkeklerde %30.2 (220/729) olarak bulunmuş, erkek/kadın oranının 1.04 olduğu belirlenmiştir.

Olguların yaş, cinsiyet, klinik özellik ve QFT testi sonuçlarına dağılımı Tablo I'de sunulmuştur. QFT pozitiflik oranlarının genel olarak yaşla doğru orantılı olarak arttığı, belirsiz sonuçlar değerlendirme dışı bırakıldığında en düşük pozitiflik oranlarının erkeklerde %9.6 kadınlarda ise %8.2 ile 0-14 yaş grubunda, en yüksek pozitiflik oranlarının ise erkeklerde %50.0 kadınlarda ise %50.5 ile 65 yaş üstü grupta olduğu saptanmıştır. QFT pozitiflik oranlarının 15-34 yaş grubunda kadınlarda (%26.4) erkeklerden (%12.8) daha yüksek, 35-64 yaş grubunda ise erkeklerde (%39.5) kadınlardan (%30.2) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yaş grupları ve cinsiyete göre QFT pozitiflik oranları Tablo II'de özetlenmiştir.

QFT pozitifliği oranları hematolojik maligniteli ve immünyetmezlikli hastalarda %14.6, HIV pozitif hastalarda %13.3 ve çeşitli nedenlerle immünsüpresif tedavi alan hastalarda %23.2 olduğu saptanmıştır (Tablo I). Çalışmada 81 HIV pozitif hastanın CD4 sayısına ulaşılmış, CD4 sayısı < 200 olan 9 hastanın 1 (%11.1)'inde, CD4 sayısı > 200 olan 72 hastanın 9 (%12.5)'unda QFT pozitif olarak belirlenmiştir. QFT pozitifliği oranlarının hücrel bağışıklık yanıtını etkileyen hastalığı olmayan grupla karşılaştırıldığında hematolojik maligniteli ve immünyetmezlikli hastalarda 0.62, HIV pozitif hastalarda 0.33, immünsüpresif tedavi alan hastalarda 0.67 kat daha az olduğu saptanmıştır (Tablo III).

En yüksek belirsiz QFT sonuçlarının %17.6 ile 0-4, %12.1 ile ≥ 65 yaş grubunda en düşük belirsiz QFT sonuçlarının %4 ile 55-64 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Belirsiz QFT oranlarının hematolojik malignitesi, immünyetmezliği olan hastalarda %13.5, im-

Tablo I. Olguların cinsiyet, yaş ve klinik özelliklerine göre QFT sonuçları

Özellik	QFT sonucu (n, satır %)			p	Toplam (n, sütun %)
	Pozitif	Negatif	Belirsiz		
Cinsiyet				0.871	
Kadın	176 (26.6)	430 (65.0)	56 (8.5)		662 (45.5)
Erkek	220 (27.7)	509 (64.2)	64 (8.1)		793 (54.5)
Yaş grubu				< 0.001	
< 5	6 (8.8)	50 (73.5)	12 (17.6)		68 (4.7)
5-14	13 (7.6)	145 (85.3)	12 (7.1)		170 (11.7)
15-24	22 (13.3)	130 (78.3)	14 (8.4)		166 (11.4)
25-34	31 (20.0)	115 (74.2)	9 (5.8)		155 (10.7)
35-44	46 (28.0)	109 (66.5)	9 (5.5)		164 (11.3)
45-54	60 (27.6)	135 (62.2)	22 (10.1)		217 (14.9)
55-64	101 (40.4)	139 (55.6)	10 (4.0)		250 (17.2)
≥ 65	117 (44.2)	116 (43.8)	32 (12.1)		265 (18.2)
İmmünkompromizasyon				< 0.001	
Lösemi/ lenfoma/ immünyetmezlikler	13 (14.6)	64 (71.9)	12 (13.5)		89 (6.1)
HIV	12 (13.3)	74 (82.2)	4 (4.4)		90 (6.2)
İmmüsupresif tedavi alanlar	82 (23.2)	222 (62.7)	50 (14.1)		354 (24.3)
Yok	253 (32.0)	485 (61.3)	53 (6.7)		791 (54.4)
Bilinmiyor	36 (27.5)	94 (71.7)	1 (0.8)		131 (9.0)
Toplam	396	939	120		1455 (100.0)

QFT: QuantiFERON® - TB Gold in Tube.

Tablo II. Yaş grupları içinde cinsiyete göre QFT pozitiflik oranları

Yaş grubu	QFT pozitif (n, %)			Toplam
	Erkek	Kadın	p	
0-14	10 (9.6)	9 (8.2)	0.712	214
15-34	24 (12.8)	29 (26.4)	0.003	298
35-64	122 (39.5)	85 (30.2)	0.019	590
≥ 65	64 (50.0)	53 (50.5)	0.942	233

QFT: QuantiFERON® - TB Gold in Tube.

müsupresif tedavi alan hastalarda %14.1 ve HIV pozitif hastalarda %4.4 olduğu belirlenmiştir (Tablo I). CD4 sayısı < 200 olan 9 hastanın 2'sinde, CD4 sayısının > 200 olan 72 hastanın 2'sinde belirsiz sonuç alınmıştır (Tablo II). Belirsiz QFT oranlarının hücresel bağışıklık yanıtını etkileyen hastalığı olamayan grupla karşılaştırıldığında hematolojik maligniteli ve immünyetmezlikli hastalarda 2 kat, immüsupresif tedavi alan hastalarda 2.44 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo III).

Tablo III. QFT pozitifliği ve belirsizliği ile ilişkili etmenlere dair çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	QFT pozitifliği OR (%95 GA) (n= 1205)	QFT belirsizliği OR (%95 GA) (n= 1324)
Yaş grupları		
0-14	1	1
15-34	2.82 (1.46-5.45)*	0.65 (0.35-1.22)
35-64	7.00 (3.85-12.73)*	0.54 (0.31-0.95)*
≥ 65	12.7 (6.78-23.86)*	1.10 (0.61-1.98)
Cinsiyet		
Erkek	1	1
Kadın	1.15 (0.88-1.50)	1.04 (0.71-1.54)
İmmünkompromizasyon		
Yok	1	1
Lösemi/lenfoma/immünyetmezlikler	0.62 (0.32-1.20)	2.00 (1.00-3.99)*
HIV	0.33 (0.17-0.64)*	0.77 (0.27-2.24)
İmmünsüpresif tedavi alanlar	0.67 (0.49-0.91)*	2.44 (1.61-3.69)*

* p< 0.05. OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı; QFT: QuantiFERON® - TB Gold in Tube.

Çalışmada QFT testi yapılan 1455 hastanın 268'inin TDT sonucuna ulaşılabilmektedir. Pozitiflik oranlarının TDT ≥ 10 mm için %38.1 (102/268), TDT ≥ 15 mm için %25.7 (69/268) olduğu belirlenmiş, belirsiz QFT oranının %10.1 olduğu (27/268) ve belirsiz sonuç alınan 27 olgunun 21'inde TDT ≥ 10 mm, 24'ünde TDT ≥ 15 mm'nin negatif sonuçlandığı saptanmıştır. TDT ≥ 10 mm içinen yüksek pozitiflik oranı %56 ile 35-44 yaş grubunda, en düşük pozitiflik oranı %23.7 ile 5-14 yaş grubunda, TDT ≥ 15 mm için en yüksek pozitiflik oranları sırasıyla %37.1 ve %36 ile 55-64 ve 35-44 yaş gruplarında, en düşük pozitiflik oranları sırasıyla %15.3 ve %15.4 ile 5-14 ve 25-34 yaş gruplarında saptanmıştır.

QFT testi yapılan 604 hastaya mikobakteriyolojik kültür yapılmış, 43 hastanın kültüründe *M.tuberculosis* kompleks (42 *M.tuberculosis* ve 1 *M.bovis*) üremiştir. Kültür pozitif hastaların 32 (%74.4)'sinde QFT testi pozitif olarak saptanırken, 6 (%14) hastada negatif, 5 (%11.6) hastada belirsiz sonuç alınmıştır. Belirsiz sonuçlar değerlendirme dışı bırakıldığında kültür pozitif aktif TB hastalarında testin duyarlılığı %84.2 (32/38) olarak bulunmuştur.

Kültür pozitif 43 hastanın 17 (16 *M.tuberculosis* ve 1 *M.bovis*)'sinde TDT sonucuna ulaşılmıştır. TDT yapılan kültür pozitif 17 hastanın 12 (%70.6)'sinde TDT ≥ 10 mm ve TDT ≥ 15 mm pozitif olarak saptanmıştır. QFT testi ve TDT'nin birlikte yapıldığı kültür pozitif 17 aktif TB hastasında QFT testinin duyarlılığı %76.5 (13/17), TDT'nin duyarlılığı %70.6 (12/17) olarak bulunmuştur. QFT ve TDT birlikte yapılan 17 hastanın 10'unda her iki test de pozitif, üç hastada sadece QFT testi pozitif, iki hastada ise sadece TDT pozitif olarak saptanmış, her iki test birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık %88.2 (15/17) olarak bulunmuştur. Belirsiz QFT sonucu alınan iki hasta değerlendirme dışı bırakıldığında QFT ve TDT'nin duyarlılıkları sırasıyla %86.7 (13/15) ve %73.3 (11/15), her iki testin birlikte değerlendirilmesiyle elde edilen duyarlılık %93.3 (14/15) olarak bulunmuştur (Tablo IV).

Tablo IV. Kültür pozitif TB hastalarında QFT testi ve TDT'nin duyarlılığının karşılaştırılması

QFT	TDT sonucu					
	TDT ≥ 10 mm			TDT ≥ 15 mm		
	Pozitif	Negatif	Toplam	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	10 (%76.9)	3 (%23.1)	13	10 (%76.9)	3 (%23.1)	13
Negatif	1 (%50)	1 (%50)	2	1 (%50)	1 (%50)	2
Belirsiz	1 (%50)	1 (%50)	2	1 (%50)	1 (%50)	2
Toplam	12 (%70.6)	5 (%29.4)	17	12 (%70.6)	5 (%29.4)	17

,QFT: QuantiFERON® - TB Gold in Tube; TDT: Tüberkülin deri testi.

TARTIŞMA

Ülkelerdeki LTBE oranlarının TB insidansına paralel olarak önemli farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Sunulan çalışmada LTBE'nin göstergesi olan QFT testinin pozitiflik oranları tüm olgularda %29.7, kadınlarda %29, erkeklerde %30.2 olarak bulunmuş, LTBE açısından her iki cins arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda QFT pozitiflik oranlarının cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir^{11,12}. Buna karşın, tüm dünyada ve ülkemizde toplam TB ve akciğer TB'si erkeklerde, TB lenfadenit kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir^{2,13}.

LTBE oranının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir, benzer şekilde bizim çalışmamızda da QFT pozitiflik oranlarının genel olarak yaşla doğru orantılı olarak arttığı belirlenmiştir. Buna karşın kadınlar ve erkekler arasında yaş gruplarına göre QFT pozitiflik oranları arasında belirgin farklılıklar saptanmıştır. Erkeklerde doğumdan sonra yaşla birlikte sürekli bir artış gösteren QFT pozitifliğinin, kadınlarda 45-54 yaş grubunda azaldığı ve 55 yaşından sonra yeniden yükselişe geçtiği saptanmıştır. Ayrıca, QFT pozitifliğinin 15-34 yaş grubunda kadınlarda erkeklerden, 35-64 yaş grubunda ise erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada belirsiz sonuçlar değerlendirme dışı bırakıldığında QFT'nin duyarlılığı kültür pozitif aktif TB hastalarında %84.2 (32/38) olarak bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda da kültür pozitif hastalarda QFT'nin duyarlılığı belirsiz sonuçlar çıkarıldıktan sonra %81-83 olarak bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklar olmamakla birlikte, kültür pozitif aktif TB hastalarında QFT testinin duyarlılığının (%86.7) TDT'nin duyarlılığından (%73.3) daha yüksek olduğu, pozitif QFT ve TDT uyumunun yüksek olduğu (%76.9) saptanmış ve iki testin birlikte yapılmasının duyarlılık artışı (%93.3) sağladığı sonucuna varılmıştır. QFT ve TDT'nin duyarlılığının karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında kültür pozitif TB hastalarında belirsiz sonuçlar çıkarıldıktan sonra TDT duyarlılığının (%89) QFT'nin duyarlılığından (%83) daha yüksek olduğu bildirilmiştir³. Singapur'da kültür pozitif TB hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların %3.5'inde belirsiz sonuç alınmış, belirsiz sonuçlar çıkarıldıktan sonra toplam 270 kültür pozitif hastada TDT ≥ 10 mm'nin duyarlılığı (%95) QFT'den (%83) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur¹⁴. Bizim çalışmamızda iki yöntemin özgüllüğü değer-

lendirilmemesine karşın, QFT özgüllüğünün (%99), TDT'nin özgüllüğünden yüksek olduğu (%85) tahmin edilmektedir.

Bu çalışmada, QFT pozitiflik oranlarının, dolayısıyla testin duyarlılığının, çeşitli nedenlerle immünkompromize olan hastalarda hücresel bağışıklık yanıtını etkileyen hastalığı olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. İspanya'da bağışıklık sistemine bağlı inflamatuvar hastalıklar nedeniyle immünsüpresif tedavi gören hastalarda QFT testinin pozitiflik oranı aynı yaş grubundaki immünsüpresif tedavi almayan hastalardan daha düşük olarak saptanırken, Kore'de yapılan bir çalışmada çeşitli nedenlerle immünkompromize olan hastalarda testin pozitiflik oranı olmayanlardan daha düşük saptanmasına karşın, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır^{15,16}. Yapılan bazı çalışmalarda, QFT duyarlılığının özellikle CD4 hücre sayısı < 200 olan HIV pozitif hastalarda HIV negatif hastalar ile karşılaştırıldığında azaldığı gösterilmiş, HIV/TB ko-enfekte toplulukta QFT duyarlılığı %63-85 olarak bildirilmiştir¹⁷⁻¹⁹. Buna karşın, bizim çalışmamızda CD4 sayısının > 200 ve < 200 olan HIV pozitif hastalarda testin pozitiflik oranı arasında fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da CD4 sayısı > 200 olan HIV pozitif hastalarda %2.8 (2/72) olarak saptanan belirsiz sonuç oranlarının normal popülasyondan daha düşük, CD4 sayısı < 200 olan hastalarda saptanan %22.2 (2/9) belirsiz sonuç oranının normal popülasyondan oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle CD4 sayısı < 200 olan hastalarda yetersiz mitojen yanıtına bağlı olarak daha yüksek oranda belirsiz sonuçlar elde edildiği bilinmektedir¹⁷. Bizim çalışmamızda, CD4 sayısı > 200 olan HIV pozitif hastalarda belirsiz sonuç oranlarının normal popülasyondan farklı olmaması buna karşın QFT pozitiflik oranlarının normal popülasyondan daha düşük olması bu hastalarda *M.tuberculosis* antijenlerine karşı yanıtı etkileyen ancak mitojen yanıtını etkilemeyen lenfosit fonksiyon bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir. Kore'de çeşitli nedenlerle immünkompromize olan hastalarda yapılan çalışmanın sonucuyla benzer şekilde bizim çalışmamızda hematolojik malignite/immünyetmezliği olanlarda ve immünsüpresif ilaç kullananlarda belirsiz sonuç oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır¹⁵.

Bu çalışmada en yüksek belirsiz QFT sonuçlarının 0-4 ve ≥ 65 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir (Tablo I). Beş yaş altı çocuklarda mikobakteriyel antijenlere ve mitojene karşı IFN-γ yanıtının immünolojik olgunluğun eksikliğine bağlı olarak zayıf olduğu bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda çocuklarda belirsiz IGST oranlarının %0-17 arasında değiştiği bildirilmiştir³. Yaşın QFT üzerinde TDT'den daha az etkili olduğu bildirilmesine karşın ≥ 65 yaş grubunda görülen yüksek orandaki belirsiz sonuçların yaşla birlikte hücresel immün yanıtta azalma ve artan yaşla birlikte immünsüpresif durumlardaki artışa bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır^{18,20}. Bizim çalışmamızda belirsiz sonuç oranının kitin üreticisinin bildirdiği %2'lik belirsiz sonuç oranından fazla olduğu görülmüştür¹⁰.

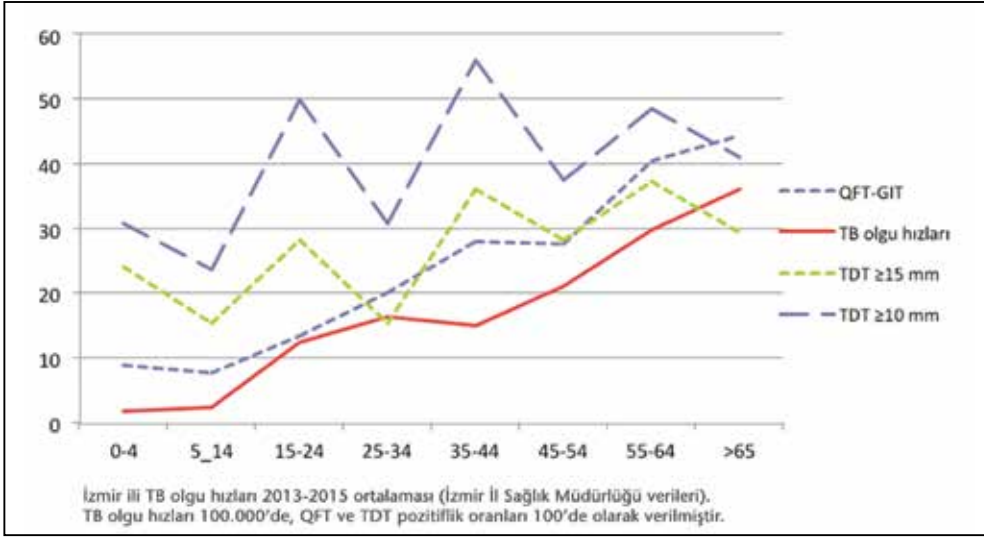
QFT ve TDT birlikte yapılan 268 olguda pozitiflik oranlarının QFT için %30.6 (82/268) TDT ≥ 10 mm için %38.1 (103/268), TDT ≥ 15 mm için %25.7 (69/268) olduğu belirlenmiştir. Belirsiz sonuçlar çıkarıldıktan sonra QFT ile TDT ≥ 10 mm arasındaki uyum pozitif olgularda %71.3, negatif olgularda %75.5, QFT ile TDT ≥ 15 mm arasındaki

uyum pozitif olgularda %56.1, negatif olgularda %87.3 olarak bulunmuştur. QFT ile TDT ≥ 10 mm arasındaki uyumun pozitif olgularda 0-14 yaş grubunda %71.4, 15-34 yaş grubunda %70.6, 35-64 yaş grubunda %75.7, 65 üzerinde %57.1 olarak bulunmuş, QFT ile TDT ≥ 10 mm arasındaki en yüksek uyumun 35-64 grubunda en düşük uyumun 65 üzerinde olduğu saptanmıştır (Tablo V). Ülkemizle benzer özelliklere ve TB insidansına sahip Polonya’da yapılan QFT ve TDT’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, QFT için pozitiflik oranlarının %23.3, TDT ≥ 10 mm için %50.3, TDT ≥ 15 mm için %25.9 olduğu belirlenmiş, en düşük uyum oranlarının ≥ 24 ve 25-44 yaş grubunda olduğu saptanmıştır¹². Değerlendirme kriterleri, enfeksiyonun prevalansı, mikrobiyolojik olarak doğrulanmış enfeksiyonun oranı, temasın yeni ve eski oluşu yaş, ırk, yapılan BCG aşılması, TDM enfeksiyonları ve immüsupresyon, kısa bir süre önce TDT yapılması QFT ve TDT uyumunu etkilediği, BCG aşısının ve özellikle yaşla birlikte TDT’ye karşı hücrel immün yanıtta ortaya çıkan azalmanın uyumsuzlukta önemli bir belirleyici olduğu, yaştan QFT üzerinde TDT’den daha az etkili olduğu bildirilmiştir^{3,18}.

Bu çalışmada, onar yaş içeren yaş gruplarında QFT pozitiflik oranlarında 5-14 yaş grubundan sonra düzenli ve sürekli bir artış saptanırken, TDT ≥ 10 mm pozitiflik oranlarında 5-14 yaş grubundan sonra onar yıllık dönemler içinde keskin dalgalanmalar gösteren bir artış eğilimi gözlenmiş, genel olarak TDT 10 mm’de pozitiflik oranlarının QFT’den daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yaş gruplarına göre belirlenen QFT ve TDT pozitifliği ile 2013-2015 yılı arasında İzmir ilinde yaş gruplarına göre belirlenen TB olgu hızları karşılaştırıldığında, QFT sonuçları ile TB olgu hızları arasında paralellik olduğu görülmüştür (Şekil 1).

Tablo V. Tüm olgularda QFT testi ve TDT’nin uyumunun karşılaştırılması

Yaş Grupları	QFT	TDT ≥ 10 mm			TDT ≥ 15 mm		
		Pozitif	Negatif	Kappa ve p	Pozitif	Negatif	Kappa ve p
0-14	Pozitif	5 (%71.4)	2 (%28.6)	$\kappa = 0.271$ $p = 0.004$	3 (%42.9)	4 (%57.1)	$\kappa = 0.186$ $p = 0.080$
	Negatif	15 (%21.7)	54 (%78.3)		11 (%15.9)	58 (%84.1)	
15-34	Pozitif	12 (%70.6)	5 (%29.4)	$\kappa = 0.384$ $p = 0.005$	9 (%52.9)	8 (%47.1)	$\kappa = 0.476$ $p < 0.0005$
	Negatif	10 (%29.4)	24 (%70.6)		3 (%8.8)	31 (%91.2)	
35-64	Pozitif	28 (%75.7)	9 (%24.3)	$\kappa = 0.492$ $p < 0.0005$	24 (%64.9)	13 (%35.1)	$\kappa = 0.528$ $p < 0.0005$
	Negatif	12 (%26.1)	34 (%73.9)		6 (%23)	40 (%87.0)	
> 65	Pozitif	12 (%57.1)	9 (%43.9)	$\kappa = 0.314$ $p = 0.052$	10 (%47.6)	11 (%52.4)	$\kappa = 0.370$ $p = 0.008$
	Negatif	2 (%20)	8 (%80)		0 (%0)	10 (%100)	
Toplam	Pozitif	57 (%71.3)	25 (%28.7)	$\kappa = 0.432$ $p < 0.0005$	46 (%56.1)	36 (%43.9)	$\kappa = 0.457$ $p < 0.0005$
	Negatif	39 (%34.5)	120 (%75.5)		20 (%23.2)	138 (%86.8)	



Şekil 1. Yaş gruplarına göre QFT, TDT pozitifliği ve İzmir ili TB olgu hızları.

Sonuç olarak, bu çalışmada QFT testinin duyarlılığı TDT ≥ 10 mm'den daha yüksek olarak bulunmasına karşın, LTBE tanısında altın standart olmadığı saptanmış, aktif TB hastalarının LTBE havuzundan kaynaklandığı göz önüne alındığında QFT testinin sonuçlarının LTBE'yi dolayısıyla aktif TB gelişme riskini daha doğru olarak gösterdiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fitzgerald DW, Sterling TR, David W. *Mycobacterium tuberculosis*, pp: 2787-2823, In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds), Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015, 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K; IGRA Expert Committee; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection-United States, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59(RR-5): 1-25.
4. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis 2011; 52(8): 1031-7.
5. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings, Geneva, Switzerland, 2011. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf
6. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(4 Pt 2): S221-47.
7. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17(6): 968-75.
8. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000; 356(9235): 1099-104.

9. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, et al. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl 4): S1120-9.
10. QuantiFERON TB Gold (QFT) ELISA Prospektüsü. 07/2013. Available at: www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/2PK/TR.pdf
11. Maden E, Bekci TT, Kesli R, et al. Evaluation of performance of quantiferon assay and tuberculin skin test in end stage renal disease patients receiving hemodialysis. *New Microbiol* 2011; 34(4): 351-6.
12. Kus J, Demkow U, Lewandowska K, et al. Prevalence of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in Mazovia Region using interferon gamma release assay after stimulation with specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79(6): 407-18.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Türkiye’de Verem Savaşı 2012 Raporu. Erişim: http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/Dokumanlar/raporlar/turkiyede_verem_savasi_2012_raporu.pdf
14. Chee CB, Gan SH, Khin Mar KW, et al. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2008; 46(6): 1935-40.
15. Kim EY, Lim JE, Jung JY, et al. Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 207.
16. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, et al. Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON gold in-tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Med* 2013; 13(3): 177-86.
17. Cheallaigh CN, Fitzgerald I, Grace J, et al. Interferon gamma release assays for the diagnosis of latent TB infection in HIV-infected individuals in a low TB burden country. *PLoS One* 2013; 8(1): e53330.
18. Weinfurter P, Blumberg HM, Goldbaum G, et al. Tuberculosis Epidemiological Studies Consortium. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results in various high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(8): 1056-61.
19. Oni T, Gideon HP, Bangani N, et al. Risk factors associated within determinate gamma interferon responses in the assessment of latent tuberculosis infection in a high-incidence environment. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(8): 1243-7.
20. Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection- analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS One* 2008; 3(7): e2665.